



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 47/10, 47/26, 47/44	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/00928 (43) Date de publication internationale: 21 janvier 1993 (21.01.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00624 (22) Date de dépôt international: 3 juillet 1992 (03.07.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/08527 8 juillet 1991 (08.07.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BASTART, Jean-Pierre [FR/FR]; 12, rue des Bergères, F-77150 Lesigny (FR). DUPECHEZ, Thierry [FR/FR]; 2, avenue Paul-Doumer, F-91360 Villemoisson-sur-Orge (FR). FABRE, Jean-Louis [FR/FR]; 9, rue Fagon, F-75013 Paris (FR).		(74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AU, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL COMPOSITIONS BASED ON TAXANE CLASS DERIVATIVES (54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE LA CLASSE DES TAXANES (57) Abstract <p>Novel compositions based on taxane class derivatives and consisting of solutions thereof in a surfactant. Said solutions are used to prepare perfusion solutes.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne de nouvelles compositions à base de dérivés de la classe des taxanes constituées de solutions de ces dérivés dans un agent tensioactif. Ces solutions sont utilisées pour préparer des solutés de perfusions.</p>		

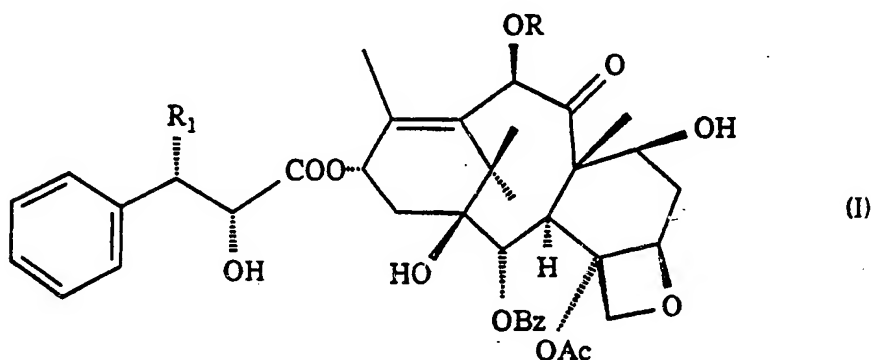
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MI	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE LA CLASSE DES TAXANES

La présente invention concerne une nouvelle forme pharmaceutique à base d'un agent thérapeutique ayant une activité antitumorale et antileucémique. Elle
5 concerne plus particulièrement une nouvelle forme injectable contenant des produits de la famille des taxanes tels que notamment le taxol ou un de ses analogues ou dérivés de formule générale suivante:



Dans la formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical
10 acétyle, le symbole R_1 représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoyloxyamino. On préfère parmi l'ensemble de ces dérivés les deux dérivés pour lesquels R représente un groupe acétyle et R_1 un groupe benzoyloxyamino ou celui pour lequel R représente un atome d'hydrogène et R_1 un radical tertio
butoxycarbonylamino.

15 Le premier de ces deux composés est plus connu sous la dénomination de taxol, le deuxième est connu sous la dénomination de Taxotère.

Ces produits présentent in vivo une activité importante sur les tumeurs malignes ce qui a permis de les étudier dans le traitement des maladies résistantes à toutes les autres thérapies anticancéreuses.

20 Malheureusement ces produits présentent une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il a été nécessaire de préparer une formulation pour préparation injectable à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le meilleur solvant qui permette de solubiliser les molécules répondant à la formule (I).

A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No 15, pages 1247 à 1259, le 1er Août 1990, on prépare une première solution, dite "solution mère", contenant environ 6 mg/ml de taxol dans un mélange solvant composé de:

- 5 - 50 % en volume d'éthanol
- 50 % en volume de Crémophor EL.

Lors de l'injection, cette solution est mélangée avec un liquide de perfusion contenant du chlorure de sodium ou du dextrose. Pour obtenir un mélange stable, d'un point de vue physique comme d'un point chimique, les auteurs de cet article disent
10 qu'il faut limiter la concentration en principe actif dans le soluté de perfusion à des concentrations d'environ 0,03 à 0,6 mg/ml (voir publication précédente page 1251 colonne 1, troisième paragraphe).

Or il est souhaitable de pouvoir injecter des doses suffisantes de principe actif, pour cela les cliniciens désirent injecter des concentrations en principe actif
15 comprises entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion, au delà de ces doses apparaissent des phénomènes de chocs anaphylactiques difficiles à maîtriser dus pour l'essentiel au Cremophor (voir la publication de Rowinsky page 1250 deuxième colonne dernier paragraphe).

Toujours selon cette publication, pour obtenir de telles concentrations
20 (entre 0,3 et 1mg/ml) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés suivants, éthanol et surtout Crémophor, d'environ 8 g pour 100 ml de soluté. Le traitement demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible l'injection de
25 fort volume a pour effet de provoquer durant le traitement en plus des manifestations anaphylactiques des manifestations d'éthylisme.

Il a été découvert par la mise en oeuvre des formes pharmaceutiques de la présente invention que l'on pouvait soit diminuer fortement les concentrations en éthanol, soit encore supprimer totalement le Crémophor et l'éthanol dans les

perfusions.

Pour cela, selon un premier procédé de mise en oeuvre de l'invention, on prépare une solution mère contenant le principe actif dans un mélange de solvants composé d'éthanol qui est le meilleur solvant biocompatible des principes actifs de la classe des taxanes et d'un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates commercialisés notamment sous la dénomination Tween, les esters de polyoxyéthylènes glycols commercialisés par exemple sous la dénomination d'Emulphor, ou les esters de polyéthylèneglycol et d'huiles de ricin commercialisées par exemple sous la dénomination de Crémophor.

La solution mère est préparée par dissolution du principe actif dans l'éthanol puis addition progressive de l'agent tensioactif. On peut ainsi préparer des solutions contenant 10 à 100 mg/ml de principe actif dans un mélange contenant environ 50 % d'agent tensioactif.

L'objet de la présente invention est le suivant: l'éthanol meilleur solvant du principe actif peut être presque entièrement supprimé.

Pour préparer, selon le premier procédé de mise en oeuvre de l'invention, les solutions à faible teneur en éthanol, on dissout le principe actif dans l'éthanol comme décrit précédemment puis on ajoute un agent tensioactif quelconque choisi parmi ceux cités précédemment ou d'autres, permettant après la dilution en milieu aqueux, la formation de micelles contenant le principe actif encapsulé dans l'agent tensioactif. L'éthanol contenu dans cette solution est ensuite éliminé au moins partiellement par évaporation sous vide ou par tout autre moyen approprié.

Selon un deuxième procédé de préparation de la solution mère, on dissout directement le principe actif dans l'agent tensioactif. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention, on prépare une solution de tensioactif contenant notamment 1 à 2 % d'éthanol et on ajoute en continu le principe actif dans cette solution en agitant à l'aide par exemple d'un broyeur hélicoïdal ou d'une turbine dilacératrice. La présence d'une faible quantité d'éthanol apporte plusieurs avantages, le milieu présente une viscosité moins élevée, le mouillage de la poudre est amélioré ainsi que la filtration finale de la solution.

La solution mère, à faible teneur en éthanol, contient de préférence moins de 5 % d'éthanol, elle contient encore plus préférentiellement moins de 2 % d'éthanol. Cette solution est stable et peut ainsi contenir jusqu'à 200 mg/ml et de préférence jusqu'à 80 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif.

- 5 La solution mère de taxol présente encore plus préférentiellement une concentration comprise entre 6 et 20 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif. Cette solution est mélangeable, notamment, selon une concentration comprise entre 0,1 et 1 mg par millilitre avec le liquide de perfusion, que ce soit un soluté physiologique ou une solution de glucose. Les perfusions préparées à partir des
10 solutions mères précédentes, à faible teneur en éthanol contiennent encore plus préférentiellement entre 0,3 et 0,5 mg/ml de taxol et contiennent moins de 1 ml/l d'éthanol.

- La perfusion de taxol contenant le principe actif sans éthanol présente une stabilité physique comprise entre 8 et une centaine d'heures. On entend par stabilité
15 physique le fait que la solution ne présente aucun critère visible de précipitation après 8 à 10 heures de conservation à température ambiante.

- La solution mère de Taxotère présente de préférence une concentration comprise entre 20 et 80 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif. Cette solution est mélangeable, notamment, selon une concentration comprise entre 0,1 et
20 0,5 mg par millilitre avec le liquide de perfusion, que ce soit un soluté physiologique ou une solution de glucose. Les perfusions préparées à partir des solutions mères précédentes, à faible teneur en éthanol contiennent encore plus préférentiellement entre 0,1 et 0,3 mg/ml de Taxotère; elles contiennent moins de 15 ml/l d'agent tensioactif et moins de 1 ml/l d'éthanol.

- 25 La perfusion de Taxotère contenant le principe actif sans éthanol présente une stabilité physique pouvant atteindre plusieurs mois.

- Les perfusions de taxol ou de Taxotère sont ensuite injectées à l'homme à un débit prédéterminé en fonction de la quantité de principe actif que l'on veut injecter. On n'observe pas avec ces solutions les phénomènes de chocs
30 anaphylactiques que l'on observait avec les solutions de l'art antérieur.

Ainsi ces dernières perfusions ont permis de diminuer, par rapport à l'art antérieur, les quantités d'agent tensioactif injectées à l'homme d'environ 80 % et les quantités d'éthanol de presque 100 %.

5 L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE COMPARATIF SELON L'ART ANTERIEUR

On dissout 0,180 g de taxol dans 15 ml d'éthanol. On complète avec du Crémophor pour obtenir 30 ml d'une solution qui contient 6 mg/ml de taxol.

- 5 Cette solution est diluée dans un soluté de perfusion de glucose à 5% à raison de 1 mg/ml, le soluté de perfusion contient 87,7 ml/l de Cremophor et 87,7 ml/l d'éthanol.

La solution de perfusion est stable pendant plus de 21 heures.

EXEMPLES SELON L'INVENTION

- 10 On dissout 32 g de Taxotère dans 340 ml d'éthanol absolu puis on ajoute 830 g de Polysorbate 80. On évapore l'éthanol au rotavapor à 30°C sous une pression de 15 mm de mercure pendant 2 heures.

La solution obtenue est stable, elle contient 40 mg/ml de Taxotère.

Après dilution dans une solution de perfusion de glucose à 5 %, à des concentrations de 0,1; 0,3 et 0,5 mg/ml on observe la stabilité des solutions obtenues.

- 15 On reproduit le même procédé à partir d'une solution contenant 60 mg/ml de Taxotère.

On reproduit le même essai à partir de solutions de taxol contenant 12 et 20 mg/ml de taxol.

Les résultats sont indiqués dans le tableau 1.

TABLEAU 1 SELON L'INVENTION

produit	Solvant	Solution mère concentration	principe actif dans la perfusion	Tensioactif dans la perfusion	Ethanol dans la perfusion	Stabilité
taxol	Polysorbate	20 mg/ml	1 mg/ml	50 ml/l	<0,3 ml/l	>8H
taxol	Polysorbate	20 mg/ml	0,3 mg/ml	15 ml/l	<0,09 ml/l	>24H
taxol	Polysorbate	12 mg/ml	1 mg/ml	83,3 ml/l	<0,5 ml/l	>48H
Taxotère	Polysorbate	40 mg/ml	0,5 mg/ml	11,6 ml/l	0,09 ml/l	8H-23H
Taxotère	Polysorbate	40 mg/ml	0,3 mg/ml	6,9 ml/l	0,05 ml/l	8H-23H
Taxotère	Polysorbate	40 mg/ml	0,1 mg/ml	2,3 ml/l	0,02 ml/l	29H-45H
Taxotère	Polysorbate	60 mg/ml	0,1 mg/ml	1,5 ml/l	<0,01 ml/l	8H-23H

EXEMPLE 8

Dans un réacteur en acier, on introduit 258 g de Taxotère que l'on dissout avec 2425 g d'éthanol sous agitation mécanique pendant 45 minutes.

On ajoute 6156 g de polysorbate 80 et on homogénéise sous agitation
5 mécanique pendant 15 minutes.

On transfère la solution dans un réacteur et on distille l'alcool sous une pression réduite de 10 à 50 millibar (1000 à 5000 Pa) la température étant maintenue entre 18 et 28°C.

On distille l'alcool jusqu'à ce que sa teneur soit inférieure à 2 %.

10 La solution obtenue est filtrée sur un filtre ayant une dimension de pore de 0,2 µm. Elle contient :

- 1,3 % d'éthanol.

- 39,6 mg/ml de Taxotère.

Après dilution à 1 mg/ml dans une poche de perfusion contenant du glucose
15 à 5 % la solution est stable sans précipitation apparente pendant une période supérieure à 2 mois.

EXEMPLE 9

On dissout 160 g de Taxotère ou 160 mg de taxol dans 10 ml d'un mélange d'éthanol absolu Chrémophor EL(218), on évapore l'éthanol au rotovapor à 30°C
20 sous pression de 25 mn de mercure pendant 3 heures.

Les solutions obtenues sont stables. Elles contiennent 20 mg/ml de Taxotère ou de taxol. Après dilution dans une soluté de perfusion de glucose à 5 % à des concentrations de 0,1 et 0,5 mg/ml, on observe une précipitation entre 30 et 95 heures.

EXEMPLE 10

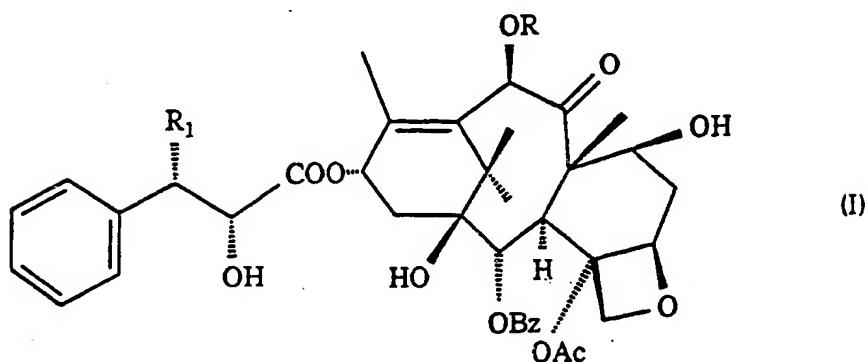
25 On dissout dans une fiole erlenmeyerde 500 ml 275.5 g de polysorbate 80 et 5.4 g d'éthanol absolu puis on agite avec un barreau magnétique jusqu'à homogénéisation complète du mélange.

Dans une fiole de 50 ml on charge 26.13 g de la solution préparée précédemment. On met la fiole dans un bain marie chauffé auparavant et maintenu pendant toute la durée de l'essai à 30°C. On agite à environ 600 tours par minute avec un barreau aimenté.

- 5 Avec une spatule on ajoute 1.076 g de Taxotère en plusieurs fractions de façon à faire disparaître les grumeaux entre deux ajouts (durée de l'opération: environ une heure). Après incorporation de la dernière fraction de Taxotère, maintenir l'agitation jusqu'à ce que la solution devienne limpide (durée de l'opération: environ deux heures).

REVENDICATIONS

-1- Nouvelles compositions à base d'un dérivé de formule (I)



5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, le symbole R_1 représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoyloxyamino en solution dans un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates, les esters de polyoxyéthylène glycols et les esters de polyéthylène glycol et d'huiles de ricin hydrogénées presque exemptes d'éthanol.

10 -2- Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce qu'elles contiennent moins de 5% d'éthanol, et de préférence moins de 2% d'éthanol

-3- Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisées en ce que dans le composé de formule (I) R représente l'hydrogène et R_1 un radical tertibutoxycarbonylamino.

15 -4- Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisées en ce que dans le composé de formule (I) R représente un groupe acétyle et R_1 représente un radical benzoyloxyamino.

-5- Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisées en ce qu'elles contiennent jusqu'à 200 mg/ml et de préférence jusqu'à

80 mg/ml de composés de formule (I).

-6- Compositions selon les revendications 3 et 5 caractérisées en ce qu'elles contiennent 20 à 80 mg/ml de composés de formule (I).

5 -7- Compositions selon les revendications 4 et 5 caractérisées en ce qu'elles contiennent 6 à 20 mg/ml de composés de formule (I).

-8- Procédé de préparation des compositions selon quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on solubilise le principe actif dans l'éthanol, on ajoute l'agent tensioactif puis on évapore l'éthanol.

10 -9- Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la composition est préparée par addition lente du principe actif à une solution de l'agent tensioactif contenant 1 à 2% d'éthanol.

15 -10- Perfusion caractérisée en ce qu'elle contient moins de 0,5 mg/ml et de préférence 0,1 à 0,3 mg/ml de composé selon la revendication 3 et qu'elle contient moins de 1 ml/l d'éthanol et moins de 15 ml/l d'agent tensioactif.

-11- Perfusion caractérisée en ce qu'elle contient 1 mg/ml ou moins de composé selon la revendication 4 et qu'elle contient moins de 1 ml/l d'éthanol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K47/10 A61K47/26 A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Journal of The National Cancer Institute, Vol. 82 No. 15, 1 August 1990, E.K. ROWINSKY et al. : "Taxol : A novel investigational antimicrotubule agent", pages 1247-1259, see page 1251, left-hand column : "Pharmaceutical Data" (cited in the application) ---	1-11
A	EP, A, 0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988, see claims 1,4; page 8, lines 1-16; page 8, example ---	1-11
A	STN International Information Services, Base de Données: Chemical Abstracts, Vol. 106, No. 22, 1987, Abstract No. 182581c, (Columbus, Ohio, US), B.D. TARR et al.: "A new parenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs", & PARENTER. SCI. TECHNOL., 41(1), 31-3, 1987, see abstract ---	1-11
-/--		

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 1992 (15.09.92)

Date of mailing of the international search report

6 October 1992 (06.10.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 92/00624

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 118 316 (LIPID SPECIALITIES) 12 September 1984, see claims 1,19,21; page 14, example 10 -----	1-11

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9200624
SA 61977

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 01/10/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
EP-A- 0118316	12-09-84	US-A- 4534899	13-08-85
		CA-A- 1240692	16-08-88
		DE-A- 3474667	24-11-88
		JP-A- 59204198	19-11-84
		US-A- 4507217	26-03-85

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale

PCT/FR 92/00624

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
Int.C1.5	A 61 K 47/10	A 61 K 47/26 A 61 K 47/44
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.C1.5	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	Journal of The National Cancer Institute, vol. 82, no. 15, 1 août 1990, E.K. ROWINSKY et al.: "Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent", pages 1247-1259, voir page 1251, colonne de gauche: "Pharmaceutical Data" (citée dans la demande) ---	1-11
A	EP,A,0253738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 janvier 1988, voir revendications 1,4; page 8, lignes 1-16; page 8, exemple ---	1-11
A	STN International Information Services, Base de Données: Chemical Abstracts, vol. 106, no. 22, 1987, abrégé no. 182581c, (Columbus, Ohio, US), B.D. TARR et al.: "A new parenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs", & PARENTER. SCI. TECHNOL., 41(1), 31-3, 1987, voir abrégé --- -/-	1-11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
15-09-1992		06. 10. 92
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire chargé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Mme Dagmar FRANK

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ^o	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0118316 (LIPID SPECIALITIES) 12 septembre 1984, voir revendications 1,19,21; page 14, exemple 10 -----	1-11

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200624
SA 61977

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01/10/92
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
EP-A- 0118316	12-09-84	US-A- 4534899	13-08-85
		CA-A- 1240692	16-08-88
		DE-A- 3474667	24-11-88
		JP-A- 59204198	19-11-84
		US-A- 4507217	26-03-85

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82